JP-A-3-229702 publishedon October 11, 1991

⑬日本国特許庁(JP)

⑩特許出願公開

# ⑫公開特許公報(A)

審査請求 未請求 請求項の数 3 (全8頁)

**ᡚ発明の名称** 新規多糖類、その製法及びその多糖類を有効成分とする抗腫瘍剤

②特 願 平2-25813

②出 顧 平2(1990)2月5日

埼玉県川越市霞が関東1丁目16-18 柴野ハイツ206号 @発 明 中 渚 宫城県仙台市泉区将監9丁目1-4-304 @発 明 F 333 宏 者 個発 明 者 謹 份 蝕 宫城県仙台市泉区将監2丁目20-7 伊 宫城県仙台市泉区南光台4丁目2-6 ②発 明 垄 者 足 北海道札幌市東区本町二条3丁目3-23 個発 明 老  $\blacksquare$ 次 北海道札幌市東区苗穂町6丁目1番1号 创出 雪印乳業株式会社 顧 る代 理 人 弁理士 藤野 清也 外1名

### 明 細 書

1. 発明の名称

新規多糖類、その製法及びその多糖類を有効成 分とする抗腫瘍剤

- 2. 特許請求の範囲
  - (1) 次の構造式で示される新規多糖類

$$\begin{array}{c|c} \alpha \cdot L - Rh = 1 \\ \downarrow \\ 2 \\ \downarrow \\ 4) \beta - D - Gic - (1 \rightarrow 4) - \beta - D - Gai (1 \rightarrow 4) & \left\{ \beta - D - Gic (1 \right\} \\ \downarrow \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ - D - Gai \end{array}$$

(ただし、式中Glc はグルコース残器を、Gal はガラクトース残器を、Rha はラムノース残器をそれぞれ示す。また、式中の数値はそれぞれの結合 即位を、mは0~3の整数を、nは級り返し単位 をそれぞれ示す。)

(2) 菱膜性粘性物胞生乳酸菌のストレプトコッカス・ラクチス(Streptococcus lactis)及び/またはストレプトコッカス・クレモリス(Streptococcus crenoris) を培養し、菌体及び/または培地から

次の構造式で示される新規多糖類を分離し、 採取 することを特徴とする新規多糖類の製造法

$$\begin{bmatrix} \alpha \cdot L \cdot Rha1 \\ + 2 \\ 2 \\ -4) \beta - D \cdot G1c \cdot (1 \rightarrow 4) \cdot \beta \cdot D \cdot Ga1 (1 \rightarrow 4) + \beta \cdot D \cdot G1c (1 \\ -3 \\ 0 \cdot PO_2 \cdot 1) \cdot \beta \cdot D \cdot Ga1 \end{bmatrix}$$

(ただし、式中Glc はグルコース残基を、Gal は ガラクトース残基を、Rha はラムノース残基をそ れぞれ示す。また、式中の数値はそれぞれの結合 部位を、mは0~3の整数を、mは扱り返し単位 をそれぞれ示す。)

(3) 次の構造式で示される新規多糖類を有効成分とする抗腫瘍剤

(ただし、式中Glc はグルコース残器を、Gal は ガラクトース残器を、Rha はラムノース残器をそ れぞれ示す。また、式中の数値はそれぞれの結合 部位を、mは0~3の整数を、nは繰り返し単位 をそれぞれ示す。)

#### 3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、新規な構造を有する多糖類、その製造方法及びその多糖類を有効成分とする抗體傷剤に関する。

### (従来の技術)

ストレプトコッカス 閣は通性嫌気性、グラム陽性の球菌であり、 酪 展用乳酸菌としてチーズや発酵乳のスターターに広く用いられている。

これまで、乳酸圏やそれをスターターとして使 用した発酵乳がガン細胞増殖即制効果があること については多くの報告がなされている。

例えば、乳酸菌にガン細胞増殖抑制効果のあることは、ブルガリアのBogdanovによりはじめて報告され(Bogdanov 1.G. et al. FFBS Lett., 51, 259-261(1975))、ラクトパチルス・ブルガリク

生数が有意に少なかった (Takano T. et al. Bif idobacteria Microflora\_4, (1), 31~37(1985)).

Shackelfordらはラクトパチルス・デルプルッ キィ・サブスピーシー・プルガリクス(L.delorac kii subsp. bulgaricus)あるいはストレプトコッ カス・サリバリウス・サブスピーシー・テルモフ ィルス(Str. salivalius subsp. thermophilus)で つくった発酵乳の効果を検討している。そして、 発酵乳を与えた群では実験中の死亡率が少なく、 また、ストレプトコッカス・テルモフィルスでつ くった発酵乳では、悪性腫瘍の発生が少なかった という報告がなされている (Shackelfold L. A. et al. Nutritionand Cancer, <u>5.</u> (3/4), 159~164( 1983))。 Esserらも、腹腔内に P-338細胞を 移植したマウスにラクトパチルス・プルガリクス を用いて乳で培養した上清をイオン交換して得た 画分を腹腔内に投与して、延命効果のあることを 辺めている (Esser. P. et al. Hilchwissenschaf t. 38. (5) 257~260 (1983) ) .

ス(L. bulgaricus)細胞壁のグルコペプチドが、 作用物質として単離された。

その後、米国のShahani らは、スイスマウス
(Swiss aice)にヨーグルトを経口投与してエールリッヒ(Ehrlich) 腹水ガン細胞増殖への影響を検
対している。また、ラクトバチルス・アンドフィルス(i.acidophilus) やラクトバチルス・ブルガリクス(i.bulgaricus)、ラクトバチルス・ブルガリクスとストレプトコッカス・テルモフィルス
(Str.thermophilus) を併用して発酵したウン初れでも16~40%のガン細胞増殖抑制効果を認めている(Shahani K. M. et al. J. Food Prot. 46,

Takanoらはラクトパチルス・ヘルベチクス・サ ブスピーシー・ユーグルティ(L.helveticus subap. jugurti)とカンディダ・ユチリス(Candida utills) をスターターとしてつくった酸乳をラットに与え、 大腸ガンの発生数を検討した。その結果、26週後、 酸乳を与えた群では対照群に比べ、大腸腫瘍の発

荒井らは、ラクトバチルス・ヘルベチクス・サブスピーシー・ユーグルティを含むスターターでつくった殺菌酸乳を ICRマウスに経口投与してエールリッヒ (Ehrlich) 腹水ガン細胞の増殖への影響を検討して42%の増殖抑制を認めた(荒井幸一郎ら、脳内フローラーと発癌;学会出版センター、ap105~123(1981))。

また、馬田らは、マウスのSarcoma-180 固形腫瘍を用いて、14種28株のラクトバチルス(Lactoba cilius) の中から抗腫瘍活性の高い関株をスクリーニングしている(馬田三夫、Jap. J. Dairy & Food Sci.,30,(6),205~217(1981))。

Katoらは、こうして選択されたラクトバチルス・カゼイ(Lactobacillum casel YIT 9018)(LC 9018)が同程(Sarcome-180) および同系確瘍(L 1210 LeukemiaおよびMCA K-1 tumor)に対して高い抗難・ 傷活性を有することを見出した [Kato L. et al. Gann, 72, (1) 417~523(1981) )。

路内乳酸菌であるピフィドパクテリウム(Billido

### 特別平3-229702(3)

bacterium)でも抗腫瘍効果が認められている。
Kohwi らは、Meth-A細胞を皮下や腹腔内に移植したマウスにパチルス・インファンテス(Bacillus infantis)の国体を腫瘍移植部位に投与して、腫瘍の退却や抑制を認めた(Kohwi Y. et al. Bifi dobacteriaMicroflora\_1, (1), 61~68(1982))。

さらに、乳酸菌の廃生する多糖類についての抗 腫瘍効果についても報告されている。神辺、小田 らは Sarcoma-180、Ehrlich(腹腔内)、iMC(solid) を移植したマウスに、L. helveticus var.jugurti の産生する多糖類を腹腔内に投与して、延命効果 が認められることを報告している [神辺道雄、Jap. J. Dairy & Food Sci., 30, (6), 219~225 (1981)] (Oda M. et al.Agr. Biol, Chem., 47, (7), 1623 ~1625(1983))。

Shiomiらは、Sarcoma-180、Ehrlich を移植したマウスにケフィール粒から抽出した多糖を経口投与することにより、腫瘍細胞の増殖を抑制した

この得られた多糖類を構造解析したところ、従来 の乳酸圏が産生する多糖類とは明らかに相違する 新規な多糖類であることが判明した。さらに、こ の化合物の生理活性について検討したところ、抗 腫瘍活性を有することを見出して本発明をなすに 到った。

従って、本発明の課題は、新規多糖類、炭膜産生乳酸球菌のストレプトコッカス・ラクチス及び /またはストレプトコッカス・クレモリスから新 規多糖類を製造する方法及びこの新規多糖類を有 幼成分とする抗盟寡剤を提供することにある。

#### (課題を解決するための手段)

本発明は、上述したように、まず新規多糖類及びその製造法にある。

本発明の新規多糖類は、例えば、粘質発酵乳ヴィリーから突膜性粘質物産生乳酸菌であるストレプトコッカス・ラクチス及び/またはストレプトコッカス・クレモリスを分離し、これを培養し、この菌体及び/または培地から得ることができる。

としている (Shiomi M. et al. Jap. J. Hed. Sci. Biol..35, (2) 75~80(1982))。

一方、スカンジナビアにはロングフィル(Längfil)、 ヴィリー(Viill)、ピーマ(Piini)、テッテ(Taette) などの伝統的な粘質発酵乳があり、それらの製造 には、スターターとして英膜座生乳酸球菌を用い るのが特徴である。

この粘質免酵乳のうちロングフィルから単離されたラクトコッカス・ラクチス・サブスペーシーズ・ラクチス及びラクトコッカス・ラクチス・サブスペーシーズ・クレモリスの関体自体やそれらの培養物に抗腫瘍活性があることが報告されている(特別平1-277484)。

#### (発明が解決しようとする課題)

本発明者らは、スカンジナビアの伝統的な粘質 発酵乳であるヴィリーから莢膜産生乳酸球菌のストレプトコッカス・ラクチス及びストレプトコッカス・ラクチス及びストレプトコッカス・クレモリスを単離し、その生産する多糖類について著目し、分離、精製を行った。 そして、

以下に本発明の新規な多糖類の生産について述べる

本発明において用いる莢膜性粘質物産生乳酸菌は、粘質発酵乳ヴィリーからホエートリプチケースペプトン寒天培地を用いて分離した固株を培養し、得られる培養液から沈殺させて得ることができる。

上記粘質発酵乳ヴィリーからの菌株の分離および同定は、下記手順に従って行った。

## 

20%選元脱脂乳(W/V) を透析膜(36/32) で透析 後、透析外液にトリプチケースペプトン(BBL) を 1%(W/V) 添加し、さらに寒天(OXOID, Agar Bac teriological, Agar No.1)を1%(W/V) 添加し、 pHを6.8に調整し、培地(ホエートリプチケース ペプトン寒天培地)とした。本培地を115℃、15 分間高圧滅菌後、シャーレに注ぎ平板を作成した。 (分離法)

## 特別平3-229702(4)

10% 選元脱脂乳中で活性化させたヴィリー・スターター18を光岡の方法によって得られた希釈 液を用いて順次希釈 して10・4 および10・7 の希釈 液を 調製し、これらの希釈 被をシャーレ 1 枚当り 0. 1 或ずつ塗抹した。シャーレは20 および30 でで3~6 日間嫌気培養(ガスパック、8BL)した。生 基プロニーのうち粘性を有するものを採取した。 英院性粘質物産生のにより 変換性粘質物を生変した。 対験性粘質物産生 順次 監査 は 10% 運元 脱脂乳に 十分分散させ、急速 連結後、-80 での冷凍液に保存した。

#### (2) 荧膜性粘質物産生乳酸菌の同定

試験は全て2回、くり返し行った。分離菌の培養は分離した温度で行った。

#### (染色方法)

M17培地で20および30℃で72時間培養した菌体を用いNuckerの変法によるグラム染色を行った。

後、ネスラー試験を添加してアムモニアの検出を 行った。

### (耐塩性試験)

H17培地に2.4 および6.5 %(W/V) のNaclを加え、20および30℃で72時間培養後、培養液の樹度を 520nmで測定し、さらにpHを測定することで生育の有無を判定した。

### (生成乳酸の旋光性)

#17培地で園を20および30℃で72時間培養後、 培地中のD-およびL-乳酸量をF-キットL-乳酸(製 品番号139084、ベーリンガー・マンハイム、山之 内) およびD(一)-乳酸脱水素酵素(製品番号105941、 ベーリンガー・マンハイム、山之内)を用いて定 量した。

### (pH 9, 2 での生育試験)

M17培地で20および30℃で48時間培養した。 (クェン酸からのガスの発生)

Seni-solid Citrate Hilk Agarを用いて20およ び30でで72時間培養し寒天中の亀裂の有無でガス

#### (カタラーゼ活性)

スライドグラスに3%過酸化水素水を採る。これに M17培地で20および30℃で72時間培養した菌を一白金耳加え、よく混合し、気泡の有無により 対定した。

#### (運動性および酸素要求性)

Harriganらの方法によりYeast Glucose Lenco Agarを用いて20および30でで72時間培養後、歯の 広がりの有無および歯の生育の有無を観察し、運 動性および酸業要求性を調べた。

#### (グルコースからのガスの発生)

Gibson's Semi-Solid fomato Juice Medium を 用いて20および30℃で7日間培養後培地に生じる 急裂の有無により判定した。

#### (生育温度)

10、39.5および45℃で1~7日間培養し窗の生育を観察した。

(アルギニンからのアムモニアの産生)

#17培地を用い歯を20および30℃で72時間培養

### の産生を判定した。

培養終了後、ホエートリプチケースペプトン寒 天培地上に生じたコロニーのうち粘性を示すもの を白金耳で拾った。ヴィリーの20および30で培養 寒天培地から関株を採り、それぞれSBT 1209、SBT 0495と記号を与えた。墨汁染色の結果、全て突膜 性粘質物産生譲であることが判明した。

上記の分離閣は過性嫌気性、グラム陽性で無字 胞の運動性のない遠類球菌でカタラーゼ活性はな かったことから、ストレプトコッカス属に分類さ れた。さらに、グルコースからの炭酸ガスの産生 もないことから、Homo型乳酸菌であり、生育温度 をみると、10℃では両株とも生育し、45℃では生 育せず、39.5℃ではSBT 0495は生育しなかった。 耐塩性を見ると、2 %Nac1では両株とも生育したが、4 %Nac1ではSBT 1209のみ生育した。6.5 % Nac1では何れも生育しなかった。アルギニンから のアムモニアの産生およびpH 9.2 における生育は SBT 1209で認められた。

### 特別平3-229702(5)

以上の結果からSBT 1209はストレプトコッカス・ラクチス(Streptococcus tactis)、SBT 0495はストレプトコッカス・クレモリス(Streptococcus cremoris)と同定した。

以上の結果を表1に示した。

	·	
生化的性状	<b>荚膜性粘質物壁生菌株</b>	
± 10 17 12 Q	SBT 1209	SBT 0495
10℃での生育 39.5℃での生育	+	+
45℃での生育		
2 % Naciでの生育	†	+
4 % Naclでの生育 6.5% Naclでの生育	ļ . <del>*</del>	_
アルギニンの加水分解	+	-•
クエン酸塩からの CO.		-
pH9.2 での生育	+ ·	-
生成した乳酸の型	L(+)	L(+)
グルコースからの CO:	-	-
運動性	_	
粘質性器株の同定	ストレプト コッカス・ ラクチス	ストレプト コッカス・ クレモリス

\* ……アルギニンからアムモニアを生産しない。\*\* ……クエン酸からガスを生産しない。

なお、上記微生物は下記受託番号により寄託されている。

**唐** 株

受託委号

ストレプトコッカス・クレモリス SBT 0495 (Streptococcus cremoris) 微工研密客 第10053 号

ストレプトコッカス・ラクチス SBT 1209 (Streptococcus lactis)

ことが出来る。

微工研菌寄 第8308号

本発明では、上記の寄託園に限らず、北欧の粘質酸酵乳ロングフィル、ヴィリー、ピーマ、テッテから分離される菱膜性粘質物生産性のストレプトコッカス・クレモリス及びストレプトコッカス・ラクチスであれば、いずれの分離株でも用いる

次にこのようにして得られた莢膜性粘質物産生 乳酸菌の培養法及び多糖類の分離法を記す。

ストレプトコッカス・クレモリスSBT 0495株及 びストレプトコッカス・ラクチスSBT 1209株の培 養基は、乳成分を含む培地、これを含まない合成・ 半合成培地等、菌の増殖が良好で、多糖類の生産 が良好な培地であれば、何れの組成のものを用い てもよい。培養法は、静麗培養またはpHを一定に コントロールした中和培養で行い、通常、18℃、24時間培養を行うが、多糖類が生産される条件であれば、どのような培養方法及び条件でも携わない。

培養物を遠心分離して、菌体を除去し、粘稠性を有する上清液を得る。この上清液に等量のアルコールを添加して沈澱物を得る。この沈澱物は、必要に応じてアルコール沈澱を繰り返し、純度を高めることが出来る。また、高度に精製したば料を必要とする場合には、SDS-PAGE法、セバッグ等過当な除蛋白操作を行う。このようにして調製したば料を凍結乾燥して、無臭の精製多糖類を得る。

以上の様にして製造された多糖類は、次のような理化学的性状を有している。この理化学的性状は、実施例 2 によって製造した多糖類のものである。

### (1) 分子量

アサビバック GS-710 を用いたゲルバーミエーション・クロマトグラフィーによって得られた分子量分布を、第1図に示した。第1図の中に示す

## 特閉平3-229702(6)

プルラン(スタンダードプルランキット・P-82) を標準多糖類とする較正曲線と比較して分子量を 決定したところ、約 170万であった。

#### (2) 化学的性状

(3) 元素分析の結果は以下のとおりである。

炭素(C): 34.5 %

水素(B): 6.0 %

查素(N): 0.5 %以下

リン(P): 3.1 %

nは扱り返し単位をそれぞれ示す。)

以上の結果を総合して、本発明の多糖類は、以 下の構造を持つ新規な多糖類であると判断した。

$$\begin{array}{c|c}
\alpha \cdot L \cdot Rha1 \\
\downarrow \\
2 \\
\downarrow \\
4) \beta - D - G1c - (1 \rightarrow 4) \cdot \beta \cdot D - Ga1 (1 \rightarrow 4) + \beta \cdot D - G1c (1) \\
\downarrow \\
0 + D - G1c - (1 \rightarrow 4) \cdot \beta \cdot D - Ga1 \\
\downarrow \\
0 + D - G1c - (1 \rightarrow 4) \cdot \beta \cdot D - Ga1
\end{array}$$

(式中の数字は結合部位を、mは0~3の整数を、nは扱り返し単位をそれぞれ示す)

次に、本発明は、上記新規多糖類を有効成分とする抗腫瘍剤に関する。

本発明における有効成分として用いる多糖類は、 その精製物であってもよく、またその粗製物、例 えば前記したアルコール沈澱物であってもよい。

上記の理化学的性状を持つ多糖類を抗腫瘍剤として用いるには、そのままの粉末状態、または、通当な粉末状倍散剤、賦活剤、結着剤と混合し、各種の投与ルートで投与され、用いられる。

例えば、粉末状態のままあるいはこれに乳糖等

#### (4) 構成結および化学構造

多糖類を2N塩酸に溶解し、 100℃、 6 時間加水分解し、 TMS化またはアルジトール・アセチル化し、ガスクロマトグラフィーで分析した。 その結果、多糖額の構成糖は、ガラクトース (Ga 2)、グルコース(G 2 c)、ラムノース(Rha) であった。

さらに多糖類をフッ化水素酸で 0 で、 2 日間加水分解し、分解物をトーヨーパール8W-55Sによるゲル濾過クロマトグラフィーに供したところ第 2 図に示した溶出パターンであった。 このうちピーク 2 は無機のリンであり、ピーク 3 はガラクトースであった。また、ピーク 1 をメチル化法、n.a.r. 法で構造を解析したところ、以下の構造であった。

$$\begin{array}{c}
\alpha - L \cdot Rha1 \\
\downarrow \\
2 \\
2
\end{array}$$
4)  $\beta - D - G1c - (1 \rightarrow 4) - \beta - D - Ga1(1 \rightarrow 4) + \left(\beta \cdot D - G1c(1)\right) = \left(\beta \cdot D - G1c(1)\right)$ 

(式中の数字は結合部位を、■は0~3の整数を、

の試形剤を加えて粉剤、錠剤、丸剤、カプセル剤、 類粒剤として経口投与することができる。 また、 落留水、生理食塩水等に溶解して静注、 筋注等の 注動剤として用いることもできるし、また慣用の 手段で坐剤にして用いてもよい。

投与量は、投与対象者の症状、年令等を考慮してそれぞれ個別に適宜決定されるが、通常成人1日当り 0.5~5.0gであり、これを1日数回に分けて投与するとよい。

次に試験例を示して、本発明の抗腫瘍活性について述べる。

[試験1]エタノール沈設置分の抗腫瘍試験

牛乳ホエーの限外値過過過被を主成分とするパーミエト培地でSBT 1209株を培養し、実施例2の方法によって得られたエタノール状業百分について、抗腫瘍利活性を検討した。

抗腫瘍活性の試験は以下の方法で行った。

Sarcome-180 腫瘍細胞 3×10 個をマウスの腋 下部皮下に移植する。翌日よりPBS に将解した上

### 特開平3-229702(プ)

記エタノール沈設置分を1日1回、連続10日間腹 陸内投与した。投与量は1 ms / ks及び5 ms / ksと した。対照群には、PBS のみを投与し、移植後21 日目に腫瘍を摘出、その温重量を測定し、以下の 式で平均腫瘍抑制率を求めた。

直集抑制率(%) = (1 − 試験群の平均腫瘍重量/対照群の平均腫瘍重量)×100

また、試験期間中にマウスの状態を観察した。 得られた結果を第1表に示す。

	第	1 表	
试験群	マウスの飲	建炼金量	抑制率(%)
対照群	8	1.16 ± 1.10	
1 mg / kg	8	0.43 ± 0.38	63
5 mg/kg	8	0.57 ± 0.56	51

本表から明らかなように、SBT 1209株培養上清中のエタノール沈設脈分には、51~63%の強い抗腫瘍活性が認められた。

また、実施例1において得られるS8T 0495株の

亡は認められず、急性毒性はみとめられなかった。 以下に実施例を示す。しかし、本発明はこの実 施例の記載に限定されるものではない。

#### 実施例1

培養物のエタノール沈緑面分について 同様の試験 を行ったところ、ほぼ同じ抗腫瘍活性 が認められ た。

### 〔試験例2〕精製多糖質面分の抗腫瘍試験

(試験例1)と同様の方法に従い、SBT 0495株 を用い、実施例1に示した方法で調製した精製多 糖類を投与した時の抗腫瘍効果の結果を第2表に 示す。

第 2 差

試験群	マウスの数	超高重量	押割率(X)
対照群	16	2.22 ± 1.24	
1 mg/kg	11	$1.40 \pm 0.87$	37
10 mg / kg	. 11	1.44 ± 1.05	35

以上に示したように、SBT 0495株及び/または
SBT 1209株の培養上滑中から得られるエタノール
沈鍛画分、あるいは、これから得られる精製多糖
類には、明らかな抗難瘍効果が認められた。また、
何れの試験においても、実験期間中にマウスの死

得られた試料を凍結乾燥したところ、粉状の積製 多糖類類は 700gであった。

#### 実施例2

SBT 1209株を用いたことを除き、実施例1と同一の方法で多糖類を精製し、 550gを得た。

### 実施例3

実施例1または実施例2で得られた精製多糖類
・10gを精製蒸留水1 & に溶解し、これを10 m2のア
ンプルにつめて殺菌を行って静柱用注射剤を得た。
変施例4

実施例1または実施例2で得られた精製多糖類1gを乳糖5gと混合し、顆粒状に成型して顆粒 剤を得た。

### (発明の効果)

本発明は、新規な多糖競及びその製造法を提供するものである。

さらに、本発明は、新規な抗腫瘍剤を提供する ものであり、本発明の抗腫瘍剤は、毒性及び制作 用がきわめて少く、抗腫瘍活性がすぐれている点 で有用である。

# 4. 図面の簡単な説明

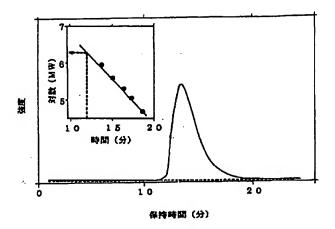
第1図は、本発明の多糖類のゲルバミェーショ ンクロマトグラフィーによる溶出曲線を示す。

また、第1図中に示される図は、模様に用いたブルランの較正曲線を示す。

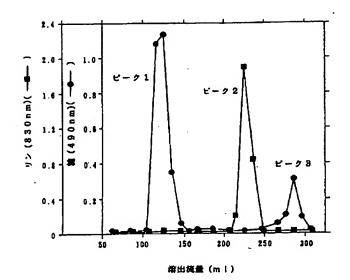
第2図は、本発明の多糖類のフッ化水素酸分解 物のゲル濾過による溶出曲線を示す。

— ● — は、糖の溶出曲線を、 — ■ — はリンの溶出曲線をそれぞれ示す。

出願人 雪印乳集株式会 代理人 寤 野 清 也代理人 宫田 広 昼



第1図



第 2 图